

Aus dem Pathologischen Institut am Stadt Krankenhaus Kassel
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Wepler

ZUR HISTOLOGIE DES
ALKOHOLSCHADENS DER LEBER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von ■■■

ROLF LIEBSCHER
■■■
aus Freiberg

Marburg 1974
■■■

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Pathologischen Institut am Stadtkrankenhaus Kassel
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Wepler

ZUR HISTOLOGIE DES
ALKOHOLSCHADENS DER LEBER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ROLF LIEBSCHER
aus Freiberg

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 5. November 1974

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. W. Wepler
Correferent: Prof. Dr. med. W. Hort

Meiner Familie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0084

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<u>Einleitung</u>	1
<u>Methodik</u>	5
<u>Ergebnisse</u>	10
1. Histologische Normalbefunde bei bekanntem Alkoholmißbrauch	10
2. Alkoholschaden der Leber bei bekanntem Alkoholmißbrauch	10
3. Diagnose eines Alkoholschadens der Leber ohne klinische Bestätigung	10
4. Ergebnis der Umfrage hinsichtlich des Alkoholkonsums der Patienten	10
5. Auswertung der Fälle mit der histologischen Diagnose eines Alkoholschadens der Leber ...	11
6. Gesamtergebnis der Umfrage	14
7. Histologische Auswertung der klinisch nicht bestätigten Fälle	15
8. Die histologische Diagnose bei Patienten mit Alkoholmißbrauch	16
9. Der Anteil klinisch bestätigter Fälle an der Gesamtzahl der Patienten mit der Diagnose eines Alkoholschadens der Leber ...	16
10. Die histologische Diagnose bei Alko- hikern mit Delirium tremens	17
<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	18
<u>Zusammenfassung</u>	27
<u>Literaturverzeichnis</u>	28

1. Einleitung 1

2. Einleitung 2

3. Einleitung 3

4. Einleitung 4

5. Einleitung 5

6. Einleitung 6

7. Einleitung 7

8. Einleitung 8

9. Einleitung 9

10. Einleitung 10

11. Einleitung 11

12. Einleitung 12

13. Einleitung 13

14. Einleitung 14

15. Einleitung 15

16. Einleitung 16

17. Einleitung 17

18. Einleitung 18

19. Einleitung 19

20. Einleitung 20

Einleitung

Die Beziehungen zwischen dem chronischen Alkoholismus und der Fettleber, besonders aber der Leberzirrhose sind seit mehr als 100 Jahren bekannt. Nach Addison (1), der 1836 auf Verfettungen in Leberzirrhosen hinwies, war Rokitansky (63) der erste, der 1839 die Fettleber der Alkoholiker beschrieb und sie als Vorläuferin der Leberzirrhose erkannte, was 1938 durch die Untersuchungen Connors (12) voll bestätigt wurde.

Als für den Schweregrad des Leberschadens beim chronischen Alkoholiker verantwortlicher Faktor wird heute vor allem die Intensität des Alkoholabusus, gegeben durch Höhe und Dauer des Mißbrauchs, angesehen (35,36,40,54). Nachdem schon die drastische Verminderung der Zirrhosesterblichkeit während und nach der Zeit der Prohibition in den USA 1916 - 32 und der Zeit der Weinrationierung in Paris 1942 - 46 Hinweise auf die Rolle des Alkohols erbracht hatte (3,11,51,82), konnte die leberschädigende Wirkung des Alkohols von Lieber und Rubin in Versuchen mit Freiwilligen nachgewiesen werden (42-44,64). Nachdem vorher in Tierversuchen nur leichtere Leberschäden durch Alkohol erzeugt worden waren (9,42,52,53), gelang Rubin und Lieber 1974 bei Affen eine volle tierexperimentelle Reproduktion der beim chronischen Alkoholiker auftretenden Leberveränderungen (65). Im Hinblick auf die Entwicklung einer Leberzirrhose unterscheidet Péquiot (54) einen unbedenklichen Bereich (unter 80 g reinen Alkohols pro Tag), einen Gefahrenbereich (80 - 160 g reinen Alkohols pro Tag) und einen hohen Gefahrenbereich (über 160 g reinen Alkohols pro Tag), Ergebnisse, die mit den sorgfältigen Untersuchungen Lelbachs (35-40) übereinstimmen, der als mittlere Dauer des Alkoholmißbrauchs bei Zirrhosen rund 17 Jahre und bei chronischer Hepatitis rund 12 Jahre angibt. Während bei diesen schweren Leberschäden eine völlige Rückkehr zu einem Normalbefund kaum noch möglich ist, sondern allenfalls eine Defektheilung oder eine Inaktivierung

des Prozesses, beginnt bei einer reinen alkohol-toxischen Fettleber unter strikter Alkoholabstinenz die Reparation schon nach Tagen, eine völlige Rückbildung ist innerhalb von 6 Wochen möglich (26,38,39,71,77,88).

Im Gegensatz zur schwersten Form des alkoholbedingten Leberschadens, der Zirrhose, trat die beim chronischen Alkoholiker am weitesten verbreitete Leberveränderung, die Fettleber (2,3,7,8,14,16,25,28,29,33,42-44,76,78-83,85,87,89), erst in den letzten 10 - 15 Jahren stärker in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses und der praktischen ärztlichen Tätigkeit; einerseits bedingt durch die relativ und absolut zunehmende Häufigkeit der Diagnose "Fettleber" - relativ häufiger diagnostiziert durch bessere Möglichkeiten der Diagnosestellung wie die Leberblindpunktion nach Menghini, aber auch absolut häufiger werdend, dies gilt besonders für die Fettleber alkoholischer Genese, durch den steigenden Alkoholverbrauch, der inzwischen in der Bundesrepublik Deutschland 10 Liter reinen Alkohols pro Kopf der Bevölkerung und Jahr bei steigender Tendenz überschreitet (17,48), und die zunehmende Häufigkeit anderer steatogener Faktoren. Andererseits trug dazu die Erkenntnis bei, daß jede anfangs völlig reversible Fettleber die "prospektive Potenz" einer Entwicklung zur Zirrhose in sich birgt (8,14,33,41,50,56,77,79).

Die verstärkten Bemühungen auf diesem Gebiet, vor allem auch die Möglichkeit lückenloser bioptischer Verlaufskontrollen mittels der Leberblindpunktion nach Menghini, brachten zwei Ergebnisse:

1. bei der Untersuchung der pathogenetischen Beziehung zwischen Fettleber und Leberzirrhose gelang es, das fehlende Bindeglied in Form der alkoholtoxischen Hepatitis aufzudecken (4,6,10,13,18,20-24,27,32,35,41,45,55,59,60,66-69,77,81,82,85).
2. die Korrelation zwischen pathologisch-morphologischen Befunden und klinisch-anamnestischen Hinweisen auf die

Ätiologie konnte wesentlich verbessert werden.

Aus dem histologischen Bild ergeben sich als Hinweise auf eine mögliche alkoholtoxische Ätiologie (20,31,35,57,81, 83,85,87):

die Art der Verfettung in Form regellos über die Leberläppchen verstreuter disseminierter, gelegentlich auch bevorzugt läppchenperipherer oder - bei massiver Verfettung - diffus angeordneter Fettropfen, wobei neben mittleren und großen vielfach auch sehr kleine, bei der H.E.-Färbung eben noch erkennbare Tropfen angetroffen werden. Daneben kommt es mit gewisser Bevorzugung zentraler Läppchenareale zu degenerativen Zellveränderungen wie hydropischer oder azidophiler Degeneration, zu Nekrosen und besonders bei der alkoholtoxischen Hepatitis zum Auftreten des 1911 von Mallory (46) beschriebenen sog. alkoholischen Hyalins. Zellen, die Mallory-Körper enthalten, werden häufig von einem Granulocytensaum umgeben, während entzündliche Infiltrate, zumeist aus Lymphocyten und polymorphkernigen Leucocyten bestehend, in Nekrosebereichen überraschend spärlich sind.

Aus Leberzellnekrosen - häufig läppchenzentral auftretend - können ausgedehnte Entparenchymisierungsbezirke entstehen, wobei die Regenerationstendenz der Leber bei fortbestehendem Alkoholmißbrauch oft auffallend gering ist.

Ein weiterer für einen chronischen Alkoholschaden der Leber charakteristischer Befund ergibt sich aus der Anordnung des Bindegewebes, indem kollagene Fasern von einer Mantelfibrose um die Zentralvenen und von Portalfeldern aus ins benachbarte Parenchym einstrahlen und so zu einer unscharfen Begrenzung führen. In diesen Grenzbereichen kann man nicht selten geschwollene Leberzellen mit hellem, homogenisierten Cytoplasma, unregelmäßigen, z.T. im Unter gang begriffenen Kernen und mit ganz undeutlichen Zellgrenzen finden.

Schließlich kann es zu einer netzförmigen Fibrose innerhalb des Läppchens, bei schwereren Veränderungen zu Zentralvenen und Portalfelder verbindenden Bindegewebssepten und damit einem völligen Umbau der Läppchenarchitektur kommen.

Mit dem zusätzlichen Auftreten von Regeneratknoten ist dann die "Pforte zur Zirrhose" durchschritten, bei der die in Anfangsstadien der alkoholischen Leberschäden so häufig anzutreffende Verfettung völlig in den Hintergrund treten kann.

Einen wertvollen Hinweis auf einen möglichen Einfluß des Alkohols liefert auch das in 75 - 80 % der Lebern mit alkoholtoxischen Veränderungen nachweisbare Eisen (2,81, 85), welches in feinkörniger Form gehäuft in läppchenperipheren Leberzellen und in Kupffer'schen Sternzellen anzutreffen ist.

Um von dem Patienten die Gefahr eines Übergangs in die akute oder die sog. chronisch-alkoholtoxische Hepatitis und letztlich die alkoholtoxische Leberzirrhose mit ihren nicht mehr völlig reversiblen Leberschäden und einer deutlichen Verschlechterung der Prognose (21,24,45) abzuwenden, kommt eine entscheidende Bedeutung der Frage zu, ob es gelingt, den Patienten von der Notwendigkeit einer strikten Alkoholkarenz zu überzeugen. Der Weg zu diesem Ziel führt nur über eine möglichst frühzeitige Diagnose und wird erschwert durch die Neigung sehr vieler chronischer Alkoholiker, ihren Alkoholkonsum drastisch herunterzuspielen oder gänzlich abzuleugnen.

Somit ist der Kliniker trotz Erfahrung und Hartnäckigkeit bei der Exploration bei der Diagnosestellung in vielen Fällen auf das Urteil des Pathologen angewiesen. Daraus ergibt sich für diese Arbeit vor allem die Fragestellung, wie zuverlässig die an Hand der hier angewandten histologisch-morphologischen Kriterien gestellten Diagnosen eines Alkoholschadens der Leber sind.

Methodik

Aus den zwischen dem 1. April 1971 und dem 31. März 1972 ins Pathologische Institut des Stadtkrankenhauses Kassel eingesandten Leberpunktaten wurden diejenigen Fälle herausgesucht, bei denen die histologische Diagnose Hinweise auf eine alkoholtoxische Ätiologie der Leberveränderungen enthielt oder bei denen von dem einsendenden Kliniker ein Alkoholmißbrauch durch den betreffenden Patienten mitgeteilt wurde. In den Fällen eines vom Pathologen diagnostizierten alkoholischen Leberschadens ohne anamnestiche Bestätigung wurden die entsprechenden Kliniker mit der Frage angeschrieben, ob auf die pathologisch-anatomische Diagnose hin nachträglich ein stärkerer Alkoholkonsum des Patienten bestätigt werden konnte. Die Leberpunktate der Fälle, bei denen auch durch diese Umfrage eine alkoholtoxische Ätiologie von seiten der Klinik nicht verifiziert werden konnte, wurden mikroskopisch durchgemustert, die strukturellen Leberveränderungen sind tabellarisch zusammengestellt. Für die histologische Untersuchung der in Frage kommenden Leberpunktate standen mit Hämatoxylin-Eosin, nach v. Gieson und mit Berlinerblau gefärbte Schnitte zur Verfügung.

Die in dieser Arbeit erfaßten Fälle werden weiterhin auf ihre Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht der Patienten untersucht und nach dem Schweregrad der histologisch nachgewiesenen Leberveränderungen eingeteilt in die Gruppen:

- O Normaler Leberbefund
- I Leichter Alkoholschaden der Leber
- II Fortgeschrittener Alkoholschaden der Leber
- III Alkoholtoxische Leberzirrhose

Zur Gruppe I gehören Fälle mit Leberzellverfettung bzw. Fettleber, Siderose, mäßigen degenerativen Zellveränderungen und Gitterfaserkollagenisierung.

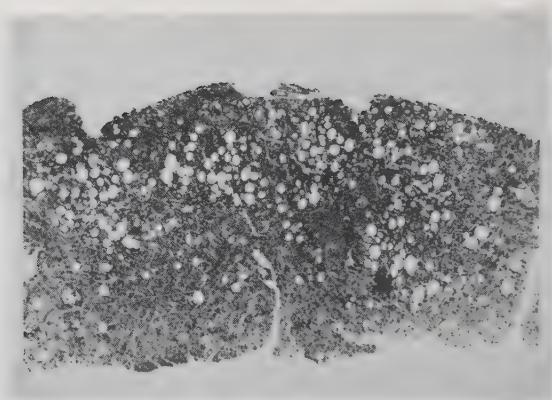


Abb. 1 ♂ 49 J. Leichter Alkoholschaden in Form einer disseminierten Fettspeicherung in ca. 40 % der Leberzellen; histologisch weiterhin eine geringe Ausziehung der Portalfelder und eine Sternzellensiderose nachweisbar.

Bei fortgeschrittenem Alkoholschaden der Leber (II) kommen dazu in variabler Kombination schwerere Parenchymschäden - ausgedehnte degenerative Zellveränderungen, alkoholisches Hyalin, Leberzellnekrosen, Entparenchymisierungsbezirke - und weitergehender Beteiligung des Mesenchyms wie ausgedehnte Maschendrahtfibrosen, schwerere Fibrosen u.U. mit Umbau der Läppchenarchitektur sowie entzündliche Infiltrate, d. h. im wesentlichen handelt es sich um die Fälle der akuten oder der sog. chronisch-akoholtoxischen Hepatitis. Beispiele für die fortgeschrittenen Alkoholschäden der Leber bringen die Abbildungen 2, 3 und 4.

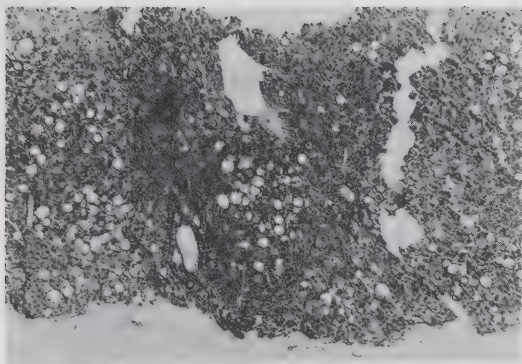


Abb. 2 ♂ 40 J. Fortgeschrittener Alkoholschaden: Portalfelder straßenförmig ausgezogen mit Infiltraten von Rundzellen und polymorphkernigen Leukocyten; eindrucksvolle Maschendrahtfibrose. Fetttröpfchen in mittlerer Größe, z.T. auch große Fetttröpfchen in ca. 40 - 50 % der Leberzellen.

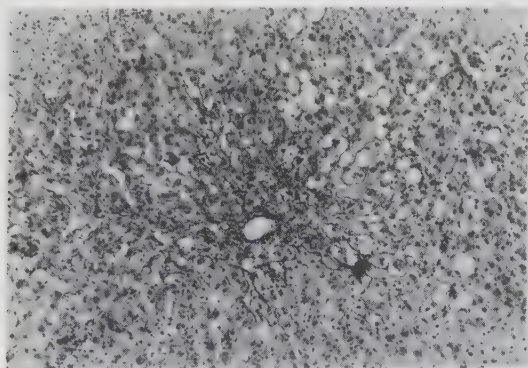


Abb. 3 (gleicher Fall wie Abb. 2): Zentraler Läppchenabschnitt mit Faserstern, Maschendrahtfibrose. Untergehende oder untergegangene Leberzellen, die ein wolkiges eosinophiles Material

enthalten. Vielfach ganz unscharfe Begrenzung der Leberzellen untereinander. Kleine Gruppen von Leukocyten.

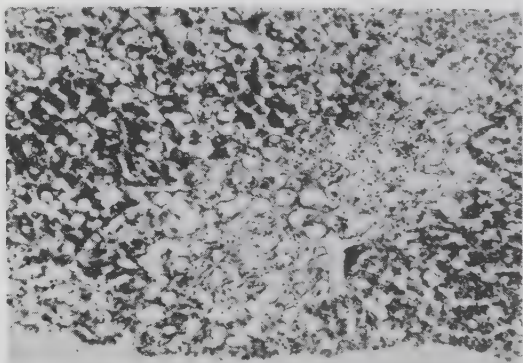


Abb. 4 ♂ 46 J. Fortgeschrittener Alkoholschaden mit diffuser Fettspeicherung in 70 - 80 % der Leberzellen; läppchenzentraler Entparenchymisierungsbezirk, an dessen Rand die Leberzellen degenerativ verändert sind und häufig Beziehung zu Leukocyten haben. Maschen-drahtfibrose.

Die zumeist feinknotigen alkoholtoxischen Zirrhosen mit komplettem Umbau und Regeneratknoten gehören zur Gruppe III (Abbildung 5 und 6):

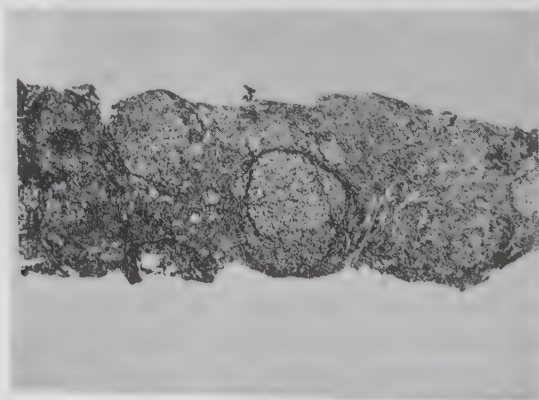


Abb. 5 ♂ 50 J. Alkoholtoxische Leberzirrhose
Kompletter fibröser Umbau mit Bildung von
Pseudoläppchen; dazwischen breite Bindegewebs-
straßen mit dichten leukocytären und rundzelligen
Infiltraten, Maschendrahtfibrose. Gruppen von
Leberzellen mit homogenisiertem Cytoplasma und
undeutlichen Zellgrenzen, kaum Fett.

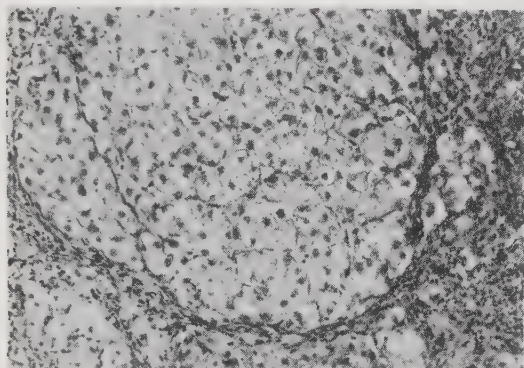


Abb. 6 ♂ 34 J. Alkoholtoxische Leberzirrhose
Pseudoläppchen mit regressiv transformierten
Leberzellen bes. an der Grenze zum Bindegewebe,
z.T. auch als Inseln innerhalb kleinerer Narben-
felder, die geringe entzündungszellige Infiltrate
enthalten.

Der Gesamtzahl der Fälle mit bestätigtem Alkoholmiß-
brauch wird eine kleine Gruppe von Patienten mit De-
lirium tremens vergleichsweise in bezug auf Alters-
und Geschlechtsverteilung und histologische Diagnose
gegenübergestellt.

Ergebnisse

Histologische Diagnose	Zahl ♂	der ♀	Fälle total	%
1. Normaler Leberbefund bei bekanntem Alkoholmißbrauch	140	18	158	9,27
2. Alkoholschaden der Leber bei bekanntem Mißbrauch	994	130	1124	65,93
3. Alkoholschaden der Leber ohne klinische Bestätigung	313	110	423	24,80
Gesamtzahl	1447	258	1705	100,00

4. Ergebnis der Umfrage in 423 Fällen (♂ 313/♀ 110)

a) davon nicht beantwortet 75 Fälle (♂ 57/♀ 18)

b) beantwortet 348 Fälle (♂ 256/♀ 92)

b1) davon bestätigte Fälle bei Männern

Histolog. Gesamtzahl davon Mißbrauch best.

Schweregrad der Fälle/n Fälle/n %

I	146	69	47,21
II	91	66	74,16
III	19	12	63,16
Total	256	147	57,42

b2) davon bestätigte Fälle bei Frauen

Histolog. Gesamtzahl davon Mißbrauch best.

Schweregrad der Fälle/n Fälle/n %

I	47	9	17,02
II	35	18	51,43
III	10	7	70,00
Total	92	34	36,96

b3) insgesamt Alkoholmißbrauch durch Umfrage

- bestätigt 181 Fälle (♂ 147/♀ 34) = 52 %

- nicht bestätigt 167 Fälle (♂ 109/♀ 58) = 48 %

348 Fälle (♂ 256/♀ 92) = 100 %

5. Auswertung der Fälle mit der pathologisch-anatomischen Diagnose eines Alkoholschadens der Leber

a) Männer

- leichter Alkoholschaden der Leber (I)

Alter \ Alkoholabusus	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	total
bekannt b.Eins	54	177	162	121	45	6	565
durch Umfrage bestätigt	3	13	20	21	10	2	69
durch Umfrage nicht bestätigt	7	17	19	13	17	4	77
auf Umfrage keine Antwort	1	13	10	11	6	1	42
total	65	220	211	166	78	13	753

x Pathologisch-anatomische Diagnose klinisch bestätigt
in 634 von 753 Fällen = 84,2 %

- fortgeschrittener Alkoholschaden der Leber (II)

Alter \ Alkoholabusus	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	total
bekannt bei Einsendung	14	83	97	73	41	8	316
durch Umfrage bestätigt	3	14	15	16	17	1	66
durch Umfrage nicht bestätigt	1	2	10	4	7	1	25
auf Umfrage keine Antwort	0	2	4	5	1	1	13
total	18	101	126	98	66	11	420

x Pathologisch-anatomische Diagnose klinisch bestätigt
in 382 von 420 Fällen = 90,95 %

- alkohol-toxische Lebercirrhose (III)

Alter Alkoholabusus	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	total
bekannt bei Einsendung	4	15	45	28	17	3	112
durch Umfrage bestätigt	0	2	4	3	3	0	12
durch Umfrage nicht bestätigt	0	0	4	1	1	1	7
auf Umfrage keine Antwort	0	0	1	0	2	0	3
total	4	17	54	32	23	4	134

x Pathologisch-anatomische Diagnose klinisch bestätigt
in 124 von 134 Fällen = 92,54 %

5. Auswertung der Fälle mit der pathologisch-anatomischen
Diagnose eines Alkoholschadens der Leber

b) Frauen

- leichter Alkoholschaden der Leber (I)

Alter Alkoholabusus	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	total
bekannt bei Einsendung	7	8	26	10	6	0	57
durch Umfrage bestätigt	0	1	3	3	1	1	9
durch Umfrage nicht bestätigt	2	5	5	10	10	6	38
auf Umfrage keine Antwort	1	2	1	1	2	1	8
total	10	16	35	24	19	8	112

x Pathologisch-anatomische Diagnose klinisch bestätigt
in 66 von 112 Fällen = 59,82 %

- fortgeschrittener Alkoholschaden der Leber (II)

Alter Alkoholabusus	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	total	
bekannt bei Einsendung	2	9	18	11	8	0	48	x
durch Umfrage bestätigt	0	1	7	5	5	0	18	
durch Umfrage nicht bestätigt	0	1	1	4	7	4	17	
auf Umfrage keine Antwort	0	0	3	1	2	2	8	
total	2	11	29	21	22	6	91	

x Pathologisch-anatomische Diagnose klinisch bestätigt
in 66 von 91 Fällen = 72,53 %

- alkohol-toxische Lebercirrhose (III)

Alter Alkoholabusus	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	total	
bekannt bei Einsendung	0	2	7	9	4	3	25	x
durch Umfrage bestätigt	0	0	3	2	2	0	7	
durch Umfrage nicht bestätigt	0	1	0	2	0	0	3	
auf Umfrage keine Antwort	0	0	2	0	0	0	2	
total	0	3	12	13	6	3	37	

x Pathologisch-anatomische Diagnose klinisch bestätigt
in 32 von 37 Fällen = 86,49 %

6. Zusammenstellung der im Rahmen der Umfrage hinsichtlich Alkoholkonsum, Übergewichtigkeit und Kohlenhydratstoffwechsel von der Klinik gemachten Angaben in Korrelation mit dem Schweregrad des Leberschadens (I-III)

a) Männer

Alkoholmißbrauch durch Umfrage	Fälle/n	1.Adipositas	2.Störung im KH-Stoffwechsel	Kombination von 1 + 2
bestätigt	69	31 = 44,91%	18 = 26,09%	14
nicht bestätigt	77	43 = 55,89%	20 = 25,97%	15
I insgesamt	146			
bestätigt	66	31 = 46,97%	15 = 22,73%	14
nicht bestätigt	25	12 = 48,00%	9 = 36,00%	7*
II insgesamt	91			
bestätigt	12	8	6	5
nicht bestätigt	7	4	3	3
III insgesamt	19			

Gesamtzahl der Fälle 256
 durch Umfrage bestätigt 147 = 57,42 %
 durch Umfrage nicht bestätigt 109 = 42,58 %

b) Frauen

Alkoholmißbrauch durch Umfrage	Fälle/n	1.Adipositas	2.Störung im KH-Stoffwechsel	Kombination von 1 + 2
bestätigt	9	4 = 44,4 %	3 = 33,3 %	1
nicht bestätigt	38	17 = 44,74%	19 = 50,00%	12
I insgesamt	47			
bestätigt	18	7 = 38,89%	6 = 33,3 %	4
nicht bestätigt	17	5 = 29,41%	8 = 47,06%	3
II insgesamt	35			
bestätigt	7	1	2	1
nicht bestätigt	3	2	1	0
III insgesamt	10			

Gesamtzahl der Fälle 92
 durch Umfrage bestätigt 34 = 36,96 %
 durch Umfrage nicht bestätigt 58 = 63,04 %

7. Histologische Auswertung der Fälle ohne klinisch-anamnestische Bestätigung eines Alkoholmißbrauchs

Gesamtzahl: 167 Fälle

Männer: 109 Fälle

Frauen: 58 Fälle

	Histolog.alkohol- tox. Ätiologie	Histologisch fragl. Ätiologie
Gesamtzahl der Fälle	87	80
Männer	53 = 61 %	56 = 70 %
Frauen	34 = 39 %	24 = 30 %
Übergewichtigkeit	40 = 46 %	43 = 54 %
Diabet. Stoffwechsellage	30 = 34 %	30 = 38 %
Leberzellverfettung		
läppchenperipher	36 = 41 %	3 = 4 %
gemischttröpfig	34	2
mittel - grobtröpfig	2	1
läppchenzentral	Ø	36 = 45 %
gemischttröpfig		8
mittel - grobtröpfig		28
disseminiert	38 = 44 %	29 = 37 %
gemischttröpfig	32	9
mittel - grobtröpfig	6	20
Deg. Zellveränderungen	48 = 55 %	25 = 31 %
Leberzellnekrosen	23 = 26 %	6 = 8 %
Entparenchymisierungsbez.	6 = 7 %	Ø
Portale Fibrose	55 = 63 %	36 = 45 %
Unschärfe Begrenzung der portalen Felder	63 = 72 %	4 = 5 %
Unschärfe Begrenzung der Zentralvenenwände	51 = 59 %	11 = 14 %
Gitterfaserkollagenisierung	58 = 67 %	26 = 33 %
Maschendrahtfibrose	52 = 60 %	Ø
Bindegewebiger Umbau	18 = 21 %	7 = 10 %
Entzündl. Infiltrate	28 = 32 %	8 = 10 %
Eisenablagerungen	69 = 79 %	34 = 43 %

8. Einteilung der Fälle mit klinisch bestätigtem Alkoholmißbrauch nach dem histologisch nachgewiesenen Ausmaß des Alkoholschadens der Leber.

a) Gesamtzahl der Fälle

Normaler Leberbefund (0)	158 Fälle = 10,81 %
Leichter Leberschaden (I)	700 Fälle = 47,88 %
Fortgeschrittener Leberschaden (II)	448 Fälle = 30,64 %
Alkohol-toxische Leberzirrhose (III)	156 Fälle = 10,67 %
	<u>1462 Fälle = 100,00 %</u>

b) Männer

Normaler Leberbefund (0)	140 Fälle = 10,94 %
Leichter Leberschaden (I)	634 Fälle = 49,53 %
Fortgeschrittener Leberschaden (II)	332 Fälle = 29,84 %
Alkohol-toxische Zirrhose (III)	124 Fälle = 9,69 %
	<u>1280 Fälle = 100,00 %</u>

c) Frauen

Normaler Leberbefund (0)	18 Fälle = 9,89 %
Leichter Leberschaden (I)	66 Fälle = 36,26 %
Fortgeschrittener Leberschaden (II)	66 Fälle = 36,26 %
Alkohol-toxische Leberzirrhose (III)	32 Fälle = 17,59 %
	<u>182 Fälle = 100,00 %</u>

9. Der Anteil klinisch bestätigter Fälle an der Gesamtzahl der Fälle mit der pathologisch-anatomischen Diagnose eines Alkoholschadens der Leber.

Histolog. Diagnose: Alkoholmißbrauch
Alkoholschaden d. Leber bestätigt

Männer	1307 Fälle	1140 Fälle	87,22 %
Frauen	240 Fälle	164 Fälle	68,33 %
Gesamtzahl d. Fälle	1547 Fälle	1304 Fälle	84,29 %

10. Die histologische Diagnose bei Delirium tremens

Leberschädigung		Geschlecht 20-30 30-40 40-50 50-60 60-70					
0	♂	0	6	1	4	2	13
	♀	0	0	3	2	0	5
I	♂	1	11	9	2	3	26
	♀	0	0	1	0	0	1
II	♂	2	1	0	0	1	4
	♀	0	0	0	1	0	1
III	♂	1	0	0	0	0	1
	♀	0	0	0	1	0	1
		4	18	14	10	6	52

Gesamtzahl der Fälle

52

normale Leber (0)

18 Fälle = 34,61 %

leichte Leberschädigung (I)

27 Fälle = 51,92 %

86,53 %

schwerere Leberschädigung (II)

5 Fälle = 9,62 %

Leberzirrhose (III)

2 Fälle = 3,85 %

13,47 %

Diskussion der Ergebnisse

Der Begriff "chronischer Alkoholismus" ist bisher nicht allgemeinverbindlich definiert, somit fehlt im Grunde wissenschaftlichen Untersuchungen eine vergleichbare Bezugsgröße, die die Quantität des täglichen Alkoholkonsums - z. T. wird die untere Grenze bei 120 g reinem Alkohol pro Tag festgesetzt (v. Oldershausen, 50) -, daneben aber auch die Trinkgewohnheiten einbeziehen müßte.

Im Hinblick auf vergleichbare und zuverlässige Ergebnisse liegt eine weitere Schwierigkeit darin, daß die Erhebung der Anamnese einen großen Unsicherheitsfaktor darstellt, indem in einem erheblichen Ausmaß subjektive Gesichtspunkte einfließen und bewußt falsche Angaben durch die Patienten oder deren Angehörige die Diagnostik erschweren. Auch in dieser Arbeit war es notwendig, sich auf die qualitative Unterscheidung zu beschränken, ob ein Alkoholmißbrauch des Patienten nachgewiesen werden konnte oder nicht, da nur ein Teil der Kliniker exakte Angaben über Art, Menge und Dauer des Alkoholkonsums ihrer Patienten machen konnte.

Eingedenk dieser die Diagnostik belastenden Faktoren war es nicht überraschend, daß in ca. 25 % der hier erfaßten Fälle ein stärkerer Alkoholkonsum des betreffenden Patienten bei der Diagnosestellung eines Alkoholschadens der Leber durch den Pathologen nicht bekannt war und in diesen 423 Fällen eine Umfrage durchgeführt werden mußte. Immerhin wurde aber ein Alkoholmißbrauch der Patienten in 3 von 4 Fällen schon bei Einsendung des Punktionsmaterials mitgeteilt.

Im Rahmen der Umfrage konnte nachträglich in 52 % der durch die Umfrage erfaßten Fälle auf den Verdacht des Pathologen hin ein Alkoholmißbrauch bestätigt werden.

Bei 11 % der insgesamt 1462 Fälle mit bestätigtem Alkoholmißbrauch wurde trotz der klinischen Fragestellung, ob ein Alkoholschaden der Leber vorliege, durch den Pathologen ein normaler Leberbefund erhoben. Dies stimmt mit der in der Literatur angegebenen Rate normaler Leberbefunde bei chronischen Alkoholikern überein, die bei Insunza et al. 6 % (25), Christoffersen und Nielsen (11) 8 %, v. Oldershausen (50) 9 %, Seife et al. (71) 13 % und Popper und Schaffner (57) 14 % beträgt, während Lelbach sogar in 22 % seiner Fälle über einen Normalbefund berichtet (35,36,38), wobei aber die Leberpunktion bei seinen Patienten erst nach der relativ langen mittleren Abstinenzdauer von 77 ± 54 Tagen vorgenommen wurde, ein Zeitraum, der nach heutiger Auffassung für eine völlige Rückbildung einer Hepatosteatose ausreicht (26,38,39,47,57,71,77,88). Auch Rössle (siehe auch 8,87) hat schon darauf hingewiesen, daß Trinker ihr ganzes Leben lang eine gesunde Leber bewahren können, ein Hinweis auf den Einfluß zur Zeit noch nicht einzugrenzender individueller Faktoren bei der Entstehung alkoholischer Leberschäden. Im Hinblick auf die weiteren Ergebnisse dieser Arbeit ist es wichtig, daß eine offensichtlich verminderte Anfälligkeit der Leber gegenüber dem toxischen Einfluß des Alkohols bei Männern und Frauen mit 11 % bzw. 10 % praktisch identisch ist.

Eine Auswertung unter Einschluß des Umfrageergebnisses ergibt, daß ein vom Pathologen als alkoholischer Leberschaden beschriebener Befund um so häufiger hinsichtlich seiner Ätiologie bestätigt wird, je fortgeschrittener dieser Leberschaden ist. So ergibt sich eine hinsichtlich der Ätiologie übereinstimmende pathologisch-anatomische und klinische Diagnose in Fällen leichten und fortgeschrittenen Leberschadens bzw. alkoholtoxischer Zirrrose bei Männern in 84 %, 91 % bzw. 93 %, bei Frauen in 60 %, 73 % bzw. 86 %. Diese Zahlen lassen zwei Interpretationen zu: Einerseits dürften in die Gruppe schwerer alkoholtoxischer

Leberveränderungen Fälle mit einem höheren und - wie es auch die zahlenmäßige Verschiebung in der Altersverteilung zugunsten höherer Altersstufen zeigt - länger dauerndem Mißbrauch einzuordnen sein, zumal die hochsignifikanten Beziehungen zwischen dem Ausmaß struktureller Leberschäden und der Intensität des Alkoholmißbrauchs vor allem von Péquinot (54) und Lelbach (35,36,39,40) nachgewiesen wurden. Bei diesen Patienten ist eine zuverlässige klinische Klärung der Ätiologie - auch durch Fremdanamnese - besser möglich, da ein Alkoholmißbrauch um so schwerer vom Patienten verheimlicht werden kann, je länger der Abusus besteht und je höher der Konsum ist.

Andererseits - und dies ist für den Pathologen von besonderer Bedeutung - erlauben die bei fortgeschrittenen und schwersten alkoholtoxischen Leberschäden auftretenden strukturellen Leberveränderungen und Befundkombinationen offensichtlich eine zunehmend sichere und eindeutige Diagnosestellung, während auf der anderen Seite falsch positive Verdachtsdiagnosen seltener werden. Neben der Art der Verfettung, der Verteilung von degenerativen und nekrotisierenden Zellveränderungen, dem Vorkommen des sog. alkoholischen Hyalins, dem Auftreten entzündlicher Infiltrate und der Ablagerung von Eisen wurde die in der Färbung nach v. Gieson besonders gut beurteilbare Anordnung des Bindegewebes als für eine alkoholtoxische Ätiologie besonders charakteristischer Faktor erachtet und für die Diagnosestellung eines Alkoholschadens der Leber herangezogen; dies um so mehr, als die Verfettung sowohl mit zunehmendem Schweregrad, insbesondere bei der kompletten Leberzirrhose, stark zurückgehen als auch nach Perioden längerer Alkoholabstinenz zusammen mit degenerativen und entzündlichen Leberveränderungen in den Hintergrund treten kann, während der Alkohol in der Anordnung des Bindegewebes seinen charakteristischen "Fingerabdruck" hinterlassen hat: das Bindegewebe strahlt mit kollagenen Fasern in Form zentraler Fasersterne von einer Mantelfibrose um

die Zentralvenen und in ähnlicher Weise von den Portalfeldern aus (54) mit einer ganz unscharfen Begrenzung ins benachbarte Leberläppchen ein, wo es bei fortgeschrittenen Leberschäden einzelne Leberzellen oder kleine Zellgruppen netzförmig isoliert und aus dem Zellverband absprengt, wie es auch von Edmondson et al (16), Gerber und Popper (20), Wepler (85,87), v. Oldershausen (50,51), Reppart et al (60), Reynolds (61) und Shorter und Baggenstoss (73) beschrieben und von Wepler als Maschen-drahtfibrose benannt wurde.

Dieser Befund läßt mit großer Sicherheit auf eine alkoholische Ätiologie schließen, was durch die große Zuverlässigkeit der Diagnose in Fällen fortgeschrittener alkoholischer Leberschäden und der damit verbundenen stärkeren Beteiligung mesenchymaler Veränderungen belegt wird, während dagegen Thaler (77-83) besonders die Rolle degenerativer und nekrotisierender Parenchymveränderungen betont.

In dieser Arbeit wurde bei 10 % der männlichen und 18 % der weiblichen Patienten mit Alkoholmißbrauch eine komplette alkoholtoxische Leberzirrhose diagnostiziert. Dies liegt innerhalb der in der Literatur für chronische Alkoholiker angegebenen Zirrhosefrequenz, wobei die Angaben zwischen 8 % bei Klatskin (30) und Sereny und Devenyi (72), 12 % bei Leibach (35,38), 16 % bei Christoffersen und Nielsen (11) bis 34,6 % bei v. Oldershausen (50) schwanken, so daß danach jeder 12. (Klatskin) bis jeder 3. (v. Oldershausen) Alkoholiker mit der Entwicklung einer Leberzirrhose rechnen müßte. Der Altersgipfel liegt in dieser Arbeit zumindest bei Männern im 5. Lebensjahrzehnt und somit früher als durch v. Oldershausen (50) und Garceau (19) berichtet wird, wo der Gipfel durchschnittlich bei 58,5 bzw. 52 Jahren liegt.

Eine Auswertung der auf die Umfrage hin von den Klinikern hinsichtlich des Alkoholkonsums gemachten Angaben ergibt neben der bereits erörterten Tendenz, daß nämlich ein alkoholischer Leberschaden mit zunehmendem Schweregrad der Leberveränderungen häufiger hinsichtlich seiner vermuteten Ätiologie bestätigt werden kann, die Tatsache, daß diese Bestätigung bei Männern mit 57 % eher möglich ist als bei Frauen, wo nur in 37 % ein Alkoholmißbrauch bestätigt wurde. Dies könnte nahelegen, daß es bei Frauen andere ätiologische Faktoren gibt, die strukturelle Leberveränderungen ähnlich einem Alkoholschaden oder diesen weitgehend kopierend hervorrufen; dafür gibt es keinerlei Hinweise. Dagegen spricht sehr viel für die Annahme, daß die von Frauen hinsichtlich ihres Alkoholkonsums gemachten Angaben unzuverlässiger als bei Männern sind, wie es auch den Erfahrungen von Summerskill et al. (75) und Viel et al. (84) entspricht. Dies kann auch den bei Frauen um 6 % bzw. 8 % höher liegenden Anteil an fortgeschrittenen Leberschäden bzw. alkoholtoxischen Zirrhosen erklären: bei männlichen Patienten wird offensichtlich häufiger schon in früheren Stadien eines Alkoholschadens der Leber eine Leberpunktion veranlaßt, da vom Kliniker eher an einen Alkoholmißbrauch gedacht wird - gelegentlich ergeben sich ausreichende Verdachtsmomente schon aus der Berufsanamnese - oder da ein bestehender Alkoholabusus vom männlichen Patienten bereitwilliger als von Frauen zugegeben wird. Folgt man der Ansicht Poppers (57), daß eine Alkoholzirrhose bei Frauen früher als bei Männern auftritt, liegt es nahe, den höheren Anteil schwererer Leberschäden bei Frauen mit einer stärkeren Anfälligkeit gegenüber dem schädigenden Einfluß des Alkohols zu erklären und die geringere Rate klinisch bestätigter Fälle so zu deuten, daß alkoholische Leberschäden bei Frauen u.U. schon bei Alkoholmengen entstehen, die vom Patienten oder auch vom Arzt noch nicht als Mißbrauch angesehen werden. Gegen diese Deutung sprechen bei dem hier untersuchten

Krankengut die Altersverteilung der weiblichen Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose - der Altersgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt und somit sogar später als in der Vergleichsgruppe männlicher Patienten, wobei allerdings ungeklärt ist, ob nicht diese Frauen auch wesentlich später zu trinken begannen - und die oben bereits angeführte fast identische Rate normaler Leberbefunde bei bestehendem Alkoholmißbrauch, d. h. also einem Männern in der Häufigkeit entsprechenden Anteil von Fällen mit einer individuell oder konstitutionell bedingten verminderten Anfälligkeit gegenüber dem hepatotoxischen Einfluß des Alkohols.

Die Umfrage ergab weiterhin eine auffallend hohe Koinzidenzrate mit Übergewicht und einer diabetischen Stoffwechsellage, wobei keine wesentlichen Unterschiede zu Fällen mit nicht bestätigtem Alkoholabusus bestehen.

Es fällt auf, daß ca. 40 % der durch die Umfrage erfaßten Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum gleichzeitig Übergewicht und rund 25 % der Männer und 33 % der Frauen eine diabetische Stoffwechsellage hatten, ein Hinweis auf die zunehmende Häufigkeit der Kombination verschiedener steatogener Faktoren (3,7,8,14,28,33,78).

Die mikroskopische Durchmusterung der Leberpunktate derjenigen 167 Fälle, in denen auch durch die Umfrage kein erhöhter Alkoholkonsum bestätigt werden konnte, ergab, daß in ca. der Hälfte dieser Fälle, d.h. bei 87 Patienten, die histologischen Veränderungen völlig den bei einem bekannten Alkoholmißbrauch in der Regel beobachteten Leberschäden entsprechen, so daß in diesen Fällen davon ausgegangen werden muß, daß die Angaben der Patienten hinsichtlich ihres Alkoholkonsums falsch waren. In 21 Fällen - das ist rund ein Viertel dieser Gruppe - war eine Befragung der Patienten nach ihrem Alkoholkonsum durch die Klinik unterblieben. Dieser ersten Gruppe muß eine

zweite gegenübergestellt werden, bei der aus der Histologie nicht mit Sicherheit auf die zugrunde liegende Ätiologie geschlossen werden kann. Es handelt sich vorwiegend um Fälle mit weniger schwerem Leberschaden, bei denen der befundende Pathologe unter anderem auch eine alkoholtoxische Ätiologie erörtert hatte. Während sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung und des Vorliegens einer Übergewichtigkeit oder einer diabetischen Stoffwechsellage ähnlich verhalten, unterscheiden sich die strukturellen Leberveränderungen: in der Gruppe mit dringendem Verdacht auf eine alkoholische Ätiologie ist die Verfettung überwiegend gemischt-tropfig, disseminiert oder bevorzugt läppchenperipher; eindeutig gehäuft kommen eine unscharfe bindegewebige Begrenzung von Portalfeldern und Zentralvenen, Gitterfaserkollagenisierung, Maschendrahtfibrose, entzündliche Infiltrate, Leberzellnekrosen sowie eine Siderose vor allem der Sternzellen vor.

In der zweiten Gruppe ist die Verfettung überwiegend mittel- bis grobtropfig, läppchenzentral oder disseminiert; die mesenchymalen Veränderungen beschränken sich meist auf eine zipfelige Ausziehung der Portalfelder, in einem Drittel der Fälle findet sich eine Gitterfaserkollagenisierung; degenerative Zellveränderungen kommen meist bei Patienten mit Diabetes mellitus vor, Leberzellnekrosen sind selten; kommt es zu einer Siderose, sind die Eisenablagerungen in der Regel diskret. In diese Gruppe gehören 4 Fälle mit chronisch-rezidivierenden Gallenwegsinfekten, 3 Fälle mit einer essentiellen Hyperlipidämie, je 1 Fall akuter Lebensmittel- und einer CCl_4 -Vergiftung, die bei der Diagnosestellung noch nicht bekannt waren.

Es erscheint somit problematisch, allein aus der Art der Verfettung (77,81), mäßigen degenerativen Zellveränderungen und/oder geringen Eisenablagerungen einen Alkoholschaden zu diagnostizieren, welcher aber insofern auch

nicht ausgeschlossen werden kann, als Insunza et al. (25) bei 16 % ihrer chronischen Alkoholiker über mäßiggradige und ganz unspezifische Leberveränderungen berichten.

Ein Vergleich der Altersverteilung und des histologischen Schweregrades des alkoholischen Leberschadens bei Alkoholikern mit Delirium tremens mit der Gesamtzahl der Fälle mit bestätigtem Alkoholmißbrauch zeigt neben einer vergleichbaren Lage des Altersgipfels eine auffallende Abweichung in der anteilmäßigen Verteilung der Schweregrade der Leberschäden: bei einem entsprechenden Anteil leichter Leberschäden sind der fortgeschrittene Alkoholschaden mit 10 % und die alkoholtoxische Zirrhose mit 4 % bei Patienten mit Delirium tremens im Verhältnis von 1 : 3 seltener, ein normaler Leberbefund mit 34 % dagegen rund dreimal häufiger als bei der Gesamtzahl der chronischen Alkoholiker. Auch Leevy (34) und Popper (57) beschreiben, daß bei ihrem Patientengut ca. ein Drittel der Alkoholiker mit Delirium tremens histologisch einen normalen Leberbefund hat, geben aber mit jeweils rund einem Drittel Fettleber bzw. Leberzirrhose einen höheren Anteil schwererer Leberschäden an.

Zusammenfassend ergeben die Zahlen, daß die pathologisch-anatomische Diagnose eines Alkoholschadens der Leber in insgesamt 84 % der Fälle klinisch bestätigt wurde, in 6 % besteht trotz Leugnen der Patienten oder bei unterlassener Alkoholanamnese weiterhin der Verdacht auf einen Alkoholmißbrauch und in jeweils 5 % ließen die unspezifischen histologischen Veränderungen keine sichere Diagnose zu bzw. blieb die Umfrage nach dem Alkoholkonsum der betreffenden Patienten ohne Antwort.

Dieses hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen der morphologischen Diagnose und klinischen Angaben günstige Ergebnis belegt, daß - wenn auch mit gewissen Einschränkungen

bei diskreten pathologischen Leberbefunden - aus dem histologisch-morphologischen Bild zuverlässige Rückschlüsse auf eine alkoholtoxische Ätiologie der vorliegenden Leberveränderungen gezogen werden können.

Zusammenfassung

Von 1705 zwischen dem 1.4.1971 und dem 31.3.1972 ins Pathologische Institut des Stadtkrankenhauses Kassel eingesandten Leberpunktaten mit alkoholtoxischen Veränderungen bzw. dem von der Klinik geäußerten Verdacht auf einen Alkoholschaden der Leber wurde in 9 % bei bekanntem Alkoholmißbrauch ein normaler Leberbefund, in 66 % ein Alkoholschaden der Leber mit und in 25 % ohne klinische Bestätigung diagnostiziert.

Durch eine 423 Patienten betreffende Umfrage konnte die histologische Diagnose nachträglich in 52 % der beantworteten Anfragen bestätigt werden.

Der Anteil von der Klinik hinsichtlich der Ätiologie bestätigter Fälle wächst mit zunehmendem Schweregrad des Leberschadens und ist bei Männern größer als bei Frauen. Die möglichen Gründe werden diskutiert und mit den in der Literatur enthaltenen Angaben verglichen.

Die Umfrage ergibt eine hohe Koinzidenz von Alkoholmißbrauch mit Übergewicht und Diabetes mellitus. In einer histologischen Auswertung der 167 Fälle ohne Bestätigung eines Alkoholmißbrauchs wird zwischen zwei Gruppen mit typischem Alkoholschaden der Leber einerseits und unspezifischen Leberveränderungen andererseits unterschieden.

Bei einer Gegenüberstellung mit der Gesamtzahl der Patienten mit bestätigtem Alkoholmißbrauch findet sich bei Alkoholikern mit Delirium tremens ein höherer Anteil normaler Leberbefunde.

Insgesamt wird die histologische Diagnose eines Alkoholschadens der Leber in 84 % der Fälle durch die Klinik schon vorher festgestellt oder im Anschluß an den histologischen Befund nachträglich bestätigt.

Literaturverzeichnis

1. Addison, T. : Observations on fatty degeneration
of the liver.
Guy's Hosp.Rep. 1,476 (1836)
zitiert in Thaler, H.
2. Avenarius, H.J., : Alkoholfettleber und Sekundär-
Eger, W. schaden.
Mat.Med.Nordmark 5,283-298 (1967)
3. Baier, H., Knick,B., Fettleber, Fettsucht und
v.d.Emden, A., : latenter Diabetes.
Ruckes, J. Med. Welt 35, 1813-1822 (1964)
4. Beckett, A.G., Acute alcoholic hepatitis.
Livingstone, A.V., : Brit.Med.J. 2,1113-1119 (1961)
Hill, K.R.
5. Bialas, R. : Über die Häufigkeit von Leberver-
größerungen. Erhebungen bei arbeits-
unfähigen Mitgliedern der gesetz-
lichen Krankenversicherung.
Münch.Med.Wschr. 38,1903-1907 (1969)
6. Bianchi, : Punktat - Morphologie und Diffe-
rentialdiagnose der Hepatitis.
Verlag Hans Huber Bern und
Stuttgart 1967
7. Böhle, E., Erb, W., Alkohol und Fettleber.
Siede, W. : Internist 9,247-255 (1968)
8. Böttner, H. : Alkoholismus, Fettleber und
Leberzirrhose
Med.Welt 19,2857-2862 (1968)

23. Harinasuta, U., Steatonecrosis - Mallory body type.
Chomet, B., : Medicine 46, 141 - 162 (1967)
Ishak, K.,
Zimmermann, H.J.
24. Harinasuta, U., : Alcoholic steatonecrosis. 1.
Zimmermann, H.J. Relationship between severity of
 hepatic disease and presence of
 Mallory bodies in the liver.
 Gastroenterology 60, 1036-1046
 (1971)
25. Insunza, I., Clinical and histological liver
Iturriaga, H., : abnormalities in alcoholics.
Ugarte, G., Acta hepatosplenologica 18, 460 -
Altschiller, H. 470 (1971)
26. Irsigler, K. Rückbildungstendenzen der alko-
Keibl, E. : holischen Leberschädigung unter
Kryspin-Exner, K. Abstinenzbedingungen.
Mildschuh, W. Acta hepatosplenologica 16,
 356 - 371 (1969)
27. Iseri, O.A. : Alcoholic hyalin and megamitochon-
Gottlieb, L.S. dria as separate and distinct
 entities in liver disease
 associated with alcoholism.
 Gastroenterology 60, 1027-1035 (1971)
28. Kalk, H. : Über die Fettleber.
 Münch.med.Wschr. 42, 1141-1147 (1965)
29. Kinzlmeier, H., Ätiologische Faktoren und klinische
Ranft, H. : Befunde bei Leberverfettung.
 Z.Gastroenterologie 1, 227-235 (1963)
30. Klatskin, G. : Alcohol and its relation to liver
 damage.
 Gastroenterology 41, 443-451 (1961)

31. Klinge, O., Morphologie toxischer Hepatosen.
 Altmann, H.-W. : Münch.med.Wschr. 113, 1529-1539
 (1971)
32. Klinge, O. : Intrahepatische Cholostase und
 hepatozellulärer Alkoholschaden.
 "Alkohol und Leber" Internationales
 Symposium in Freiburg 2.-4.10.1970,
 herausgegeben von Gerok, W.,
 Sickinger, K., Hennekeuser, H.H.
 Schattauer Verlag Stuttgart -
 New York 1971, S. 373-379
33. Kuntz, E. : Die Fettleber.
 Einteilung, Ätiopathogenese und
 Klinik.
 Münch.med.Wschr. 113, 1540-1549
 (1971)
34. Leevy, C.M. Hepatic abnormalities in
 Patrylo, I. : alcoholics with delirium tremens.
 Doody, W. : Quart.J.Stud.Alc. 14, 568-575 (1953)
35. Leibach, W.K. : Leberschäden bei chronischem
 Alkoholismus. Ergebnisse einer
 klinischen, klinisch-chemischen und
 bioptisch-histologischen Unter-
 suchung an 526 Alkoholkranken wäh-
 rend der Entziehungskur in einer
 offenen Trinkerheilstätte.
 I. Klinische Ergebnisse
 II. Klinisch-chemische Ergebnisse
 Acta hepatosplenologica 13, 321 -
 348 (1966)
 III. Bioptisch-histologische Er-
 gebnisse
 Acta hepatosplenologica 14, 9-39
 (1967)

36. Lelbach, W.K. : Zur leberschädigenden Wirkung verschiedener Alkoholika.
Dtsch.med.Wschr. 92, 233-238 (1967)
37. Lelbach, W.K. : Chronic inflammatory liver diseases and the alcoholic influence.
Dtsch.med.J. 20, 507-512 (1969)
38. Lelbach, W.K. : Die alkoholische Fettleber - Ihre Rückbildung durch Alkohol-Abstinenz.
Münch.med.Wschr. 113, 1549 - 1557 (1971)
39. Lelbach, W.K. : Alkoholischer Leberschaden und Alkoholentwöhnung.
"Alkohol und Leber" Internationales Symposium in Freiburg 2.-4.10.1970, herausgegeben von Gerok, W., Sickinger, K., Hennekeuser, H.H. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1971, S. 537-544
40. Lelbach, W.K. : Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Alkohol-Leberschäden.
Dtsch.med.Wschr. 97, 1435-1436 (1972)
41. Lesesne, H.R.,
Fallon, H.J. : Alcoholic liver disease.
Postgraduate Medicine 53, 101-106 (1973)
42. Lieber, C.S.
Jones, D.P.,
DeCarli, L.M. : Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets.
J.Clin.Invest. 44, 1009-1021 (1965)

43. Lieber, C.S.,
Rubin, E. : Alcoholic fatty liver in man on
a high protein and low fat diet.
Amer. J. Med. 44, 200-206 (1968)
44. Lieber, C.S. : Pathogenesis of the fatty liver
following prolonged ethanol
consumption in man.
"Alkohol und Leber" Internationales
Symposium in Freiburg 2.-4.10.1970,
herausgegeben von Gerok, W.,
Sickinger, K., Hennekeuser, H.H. ^a
Schattauer Verlag Stuttgart - New
York 1971, S. 207-219
45. Lischner, M.W.,
Alexander, J.F.,
Galambos, J.T. : Natural history of alcoholic
hepatitis.
I. The acute disease.
Amer.J.Dig.Dis. 16, 481-494 (1971)
46. Mallory, F.B. : Cirrhosis of the liver: five
different types of lesions from
which it may arise.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 22, 69 (1911)
47. Menghini., P.G. : L'aspect morpho-biologique du foie
de l'alcoolique (non-cirrhotique)
et son évolution.
Buletin der schweizerischen Aka-
demie der med.Wissenschaften 16,
36-52 (1960)
48. Müting, D. : Alkohol und Leber.
Ärztliche Praxis 82, 3699-3702
(1971)

49. Norkin, S.A., "Alcoholic" hyalin in human
Weitzel, R., cirrhosis.
Campagna-Pinto, D. : Histochemical studies.
MacDonald, R.A., Amer.J.Path. 37, 49-61 (1960)
Mallory, K.
50. v.Oldershausen, H.-F.: Über die Pathogenese alkoholischer
Leberschäden.
Dtsch.med.Wschr. 89, 867-874 (1964)
51. v.Oldershausen, H.-F.: Zur sozialmedizinischen Bedeutung
und Pathogenese der alkoholischen
Leberschäden.
Dritte Lebertagung der Sozial-
mediziner "Leber, Haut und Skelett"
in Bad Mergentheim 20.-22. September
1963, herausgegeben von L.Wannagat
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964,
164-173
52. v.Oldershausen, H.-F.: Die alkoholische Leberschädigung
aus der Sicht tierexperimenteller
Untersuchungen.
Internationales Symposium "Ikterus"
in Freiburg i.Br. 27.-29. Oktober
1967, herausgegeben von K. Beck
Schattauer Verlag Stuttgart - New
York 1968, S. 210-216
53. Oudea, M.C., The hepatic lesions produced in
Launay, A.N., : the rat by chronic alcoholic
Quénéhervé, S., intoxication. Histological,
Oudea, P. ultrastructural and biochemical
observations.
Rev.Europ.Etudes Clin.Et Biol.
15, 748-764 (1970)

54. Péquinet, G. : Die Rolle des Alkohols bei der
Ätiologie von Lebercirrhosen in
Frankreich.
Münch.med.Wschr. 103, 1464-1468
(1962)
55. Phillips, G.B., : Liver disease of the chronic
Davidson, C.S. alcoholic simulating extrahepatic
biliray obstruction.
Gastroenterology 33, 236-244 (1957)
56. Popper, H., The transition of fatty
Szanto, P.B., : liver into cirrhosis.
Elias, H. Gastroenterology 28, 183-192 (1955)
57. Popper, H., : Die Leber. Struktur und Funktion.
Schaffner, F. Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1961
58. Popper, H., Postnerotic cirrhosis in
Rubin, E., Krus, S.: alcoholics.
Schaffner, F. Gastroenterology 39, 669-689 (1970)
59. Porta, E.A., Acute alcoholic hepatitis.
Bergman, B.J., : Amer.J.Path. 46, 657-689 (1965)
Stein, A.A.
60. Reppart, J.T., Electron and light microscopy of
Peters, R.L., : sclerosing hyaline necrosis of
Edmondson, H.A., the liver.
Baker, R.F. Lab. Invest. 12, 1138-1153 (1963)
61. Reynolds, T.B. : Portal hypertension in alcoholic
liver disease.
"Alkohol und Leber" Internationales
Symposium in Freiburg 2.-4.10.1970,
herausgegeben von Gerok, W.,
Sickinger, K., Hennekeuser, H.H.
Schattauer Verlag Stuttgart - New
York 1971, S. 475-481

62. Rice, J.D.,
Yesner, R. : The prognostic significance of
: socalled Mallory bodies in portal
cirrhosis.
A.M.A.Arch.int.Med. 105, 99-104
(1960)
63. Rokitansky, C.A. : Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber, Bruchstück.
Med.Jahrb.d.kais.-königl. Österr.
Staates, Bd. 29, oder neueste
Folge, Bd. 20 (Wien 1839), S. 577,
zitiert in Thaler, H. (82)
64. Rubin, E.,
Lieber, C.S. : Alcohol-induced hepatic injury in
: nonalcoholic volunteers.
New Eng.J.Med. 278, 869-876 (1968)
65. Rubin, E.,
Lieber, C.S. : Fatty liver, alcoholic hepatitis
: and cirrhosis produced by alcohol
in primates.
New Eng.J.Med. 290, 128-135 (1974)
66. Schaffner, F. : Gelbsucht bei Alkoholikern mit Fett-
leber.
Med.Klin. 57, 857 - 860 (1962)
67. Schaffner, F.,
Loebel, A.,
Weiner, H.A.,
Barka, T. : Hepatocellular cytoplasmic changes
: in acute alcoholic hepatitis.
J.Amer.Med.Ass. 183, 343-346
(1963)
68. Schaffner, F.,
Popper, H. : Alcoholic hepatitis in the
: spectrum of ethanol-induced liver
injury.
Scand.J.Gastroent. 5)Suppl. 7),
69-78 (1970)

69. Schnack, H. : Kennzeichen der Fettleberhepatitis.
Dtsch.med.Wschr. 12, 625-627 (1973)
70. Schneiderbauer, A. : Leberzirrhose, Leberkarzinom
und Alkohol.
Med.Welt 23, 751 - 754 (1972)
71. Seife, M., Clinical, functional and
Kessler, B.J., : needle biopsy study of the liver,
Lisa, J.R. in alcoholism.
Arch.int.Med. 86, 658-670 (1950)
72. Sereny, G., : Portal fibrosis in alcoholic liver.
Devenyi, P. disease.
Amer.J.Gastroent. 57, 429-434 (1972)
73. Shorter, R.G., : Observations on the histogenesis
Baggenstoss, A.H. of cirrhosis of the liver in
chronic alcoholism.
Amer.J.Clin.Path. 32, 422-429 (1959)
74. Summerskill, W.H.J., Response to alcohol in chronic
Wolfe, S.J., : alcoholics with liver disease.
Davidson, C.S. Lancet 1, 335-340 (1957)
75. Summerskill, W.H.J.
Davidson, C.S., Cirrhosis of the liver.
Dible, J.H., : A study of alcoholic and nonalcoholic
Mallory, G.K., patients in Boston and London.
Sherlock, S., New Eng.J.Med. 262, 1-9 (1960)
Turner, M.D.,
Wolfe, S.J.
76. Svoboda, D.J., Chronic alcoholism with fatty
Manning, R.T. : metamorphosis of the liver.
Amer.J.Path. 44, 645-662 (1964)

77. Thaler, H. : Die Fettleber und ihre patho-
genetische Beziehung zur
Leberzirrhose.
Virchows Arch.path.Anat. 335,
180-210 (1962)
78. Thaler, H. : Die Fettleber, ihre Ursachen und
Begleitkrankheiten.
Dtsch.med.Wschr. 87, 1049-1055
(1962)
79. Thaler, H. : Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist 7, 21 - 27 (1966)
80. Thaler, H. : Die Diagnose der Fettleber.
Dtsch. med.Wschr. 91, 2171-2172
(1966)
81. Thaler, H. : Leberbiopsie
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-
New York 1969
82. Thaler, H. : Alkohol und Leberschaden.
Dtsch.med.Wschr. 94, 1213-1217
(1969)
83. Thaler, H. : Morphologische Befunde bei chro-
nischer Alkoholintoxikation.
"Alkohol und Leber" Internatio-
nales Symposium in Freiburg
2.-4.10.1970, herausgegeben von
Gerok, W., Sickinger, K.,
Hennekeuser, H.H.
Schattauer Verlag Stuttgart -
New York 1971, S. 253-261
84. Viel, B., Alcoholic drinking habit and
Donoso, S., : hepatic damage.
Salcedo, D. J.chron.Dis. 21, 157-166 (1968)

85. Wepler, W.,
Wildhirt, E. : Klinische Histopathologie der
Leber.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968
86. Wepler, W. : Die pathologische Anatomie der
chronischen Hepatitis.
In: Fortschritte der Gastroentero-
logie, hsg. von E. Wildhirt
Urbau & Schwarzenberg 1960
87. Wepler, W. : Die pathologische Anatomie der
Leberschädigung durch Alkohol.
In: H.A. Kühn, H. Liehr:
Aktuelle Hepatologie, S. 55-59
88. Wildhirt, E. : Über die Rolle des Alkoholentzugs
in der Therapie der alkoholischen
Leberschäden.
"Alkohol und Leber" Internationales
Symposium in Freiburg 2.-4.10.1970,
herausgegeben von Gerok, W.,
Sickinger, K., Hennekeuser, H.H.
Schattauer Verlag Stuttgart-New York
1971, S. 545-547
89. Wewalka, F. : Pathologie und Klinik der Fettleber.
Münch.med.Wschr. 105, 35-41 (1963)

Mein besonderer Dank gilt den Herren Prof. Dr. med.
W. Wepler für die Themenstellung und seinen Rat für
das methodische Vorgehen dieser Arbeit und Dr. med.
D. Schmidt für seine Hilfe bei der Anfertigung der
photographischen Aufnahmen.

Lebenslauf

Am 5.8.1947 wurde ich, Rolf Liebscher, als Sohn des Kaufmannes Kurt Liebscher und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Kost, in Freiberg/Sa. geboren. Dort besuchte ich 5 Jahre lang die Volksschule, anschließend in Niederlahnstein und Kassel 9 Jahre lang das Gymnasium.

Am 22.6.1967 bestand ich an der Goetheschule Kassel die Reifeprüfung.

Mit dem Wintersemester 1967 begann ich in Marburg das Medizinstudium und legte nach 2 Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung und weiteren 3 Semestern die ärztliche Vorprüfung ab.

Auch meine klinische Ausbildung erhielt ich an der Philipps-Universität zu Marburg, daneben famulierte ich auf der inneren und chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Kassel.

Am 29.6.1973 legte ich in Marburg das Staatsexamen ab.

Anschließend war ich jeweils 4 Monate als Medizinalassistent am Pathologischen Institut, der Medizinischen Klinik I und der Chirurgischen Klinik I des Stadtkrankenhauses Kassel.

Ich danke meinen akademischen Lehrern

in Marburg

Amon, Arndt, Berendes, Bode, Bommer, Braasch,
Buchholtz, Castenholz, Daume, Dimroth, Dittrich,
Dölle, Engelhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes,
Goebell, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig,
Havemann, Herrmann, Hess, Heuser, Hildebrandt,
Hohorst, Hort, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Knauff,
Koch, Koecke, Koransky, Kunz, Linneweh, Mahr,
Mann, Mannheim, Martini, Massarat, Meyer-Berten-
rath, Nöth, Nultsch, Oehmig, Petry, Pots, Reim,
Riecken, Rodeck, Rohen, Schachtschabel, Schiff,
Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel,
Sekeris, Siegert, Spiegelberg, Straub, Strohmeyer,
Stuke, Thoenes, Uhlarik, Vogt, Voss, Wal-
cher, Wehrmeyer, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel

in Kassel

Aust, Heinecker, Jancke, Pfau, Wepler, Wildhirt

